

PORTARIA Nº 950/MS/SVS, DE 26 DE NOVEMBRO DE 1998
D.O.U. 30/11/98

O Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições e considerando a necessidade de se estabelecer os requisitos mínimos necessários das bolsas plásticas para coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes, **resolve**:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico sobre Bolsas Plásticas para coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes, constante do anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO

1 - OBJETIVO

2 - DEFINIÇÕES

3 - NORMAS DE REFERÊNCIA

4 - REQUISITOS GERAIS

5 - REQUISITOS ESPECÍFICOS

6 - ENSAIOS

1 - OBJETIVO

1.1 - Este regulamento fixa as condições exigíveis, incluindo aquelas pertinentes ao desempenho do plástico policloreto de vinila (PVC) plastificado com o di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), trietiltrimelitato (TOTM) ou outros que venham a ser aprovados pelo Ministério da Saúde, para bolsas plásticas, estanques, estéreis e apirogênicas, completas com tubo de coleta, agulha e tubo de transferência opcional para coleta, armazenamento, transporte, separação e administração de sangue total e seus componentes.

1.2 - As bolsas plásticas podem conter soluções anticoagulantes e/ou preservadoras dependendo da sua aplicação.

1.3 - Essas exigências para bolsas plásticas são necessárias para:

1.3.1 - Assegurar que a qualidade do sangue e seus componentes seja mantida a melhor possível.

1.3.2 - Possibilitar uma coleta, identificação, armazenamento, fracionamento e transfusão de seu conteúdo, de forma eficiente e segura, especialmente para reduzir-se ao mínimo os riscos devido a:

1.3.2.1 - Contaminação, particularmente a microbiológica.

1.3.2.2 - Embolia gasosa.

1.3.2.3 - Erros na identificação de bolsas plásticas e das amostras de seu conteúdo.

1.3.2.4 - Interação entre bolsa plástica e seu conteúdo.

1.3.3 - Assegurar compatibilidade funcional com os equipos para transfusão de sangue de acordo com a ISO 1135/4.

1.3.4 - Possibilitar o máximo de resistência à ruptura e à deterioração da bolsa plástica fabricada com o mínimo de massa e volume.

2 - DEFINIÇÕES

2.1 - Bolsa plástica.

O termo "bolsa plástica" é utilizado neste Regulamento Técnico para definir o recipiente completo com o tubo de coleta e agulha, os tubos de saída, as soluções anticoagulantes e/ou preservadoras e os tubos de transferência e recipientes associados, quando existentes.

2.2 - Esterilidade

Ausência de todo microorganismo capaz de multiplicar-se.

2.3 - Volume nominal

Volume de sangue a ser envasado no recipiente, conforme indicado no rótulo pelo fabricante.

2.4 - Vida útil/validade

Período entre a data de esterilização e a data em que o produto não poderá mais ser utilizado para coleta de sangue.

2.5 - Lote

Para bolsas plásticas com solução anticoagulante e/ou preservadora, o termo "lote" significa a quantidade de bolsas preparadas e cheias com um único lote de solução anticoagulante e esterilizada em um único ciclo.

Para bolsas plásticas vazias, o termo "lote" significa a quantidade de bolsas preparadas em um dia de trabalho e esterilizadas em um ciclo.

3 - NORMAS DE REFERÊNCIA

3.1 - Farmacopéia Brasileira

3.2 - Farmacopéia Européia

3.3 - Farmacopéia Americana

3.4 - Norma ISO 3826 ou similar nacional

3.5 - Norma ISO 1135/4

3.6 - Norma DIN 13097

3.7 - Lei 6360/76

3.8 - Decreto 79094/77

3.9 - Portaria Conjunta SVS/SAS 01/96

4 - REQUISITOS GERAIS

4.1 - As bolsas plásticas devem ser transparentes, incolores, flexíveis, estéreis, apirogênicas, isentas de toxicidade, resistentes nas condições de uso e compatíveis com o conteúdo sob condições normais de estocagem.

As bolsas devem ser estáveis biológica, química e fisicamente em relação ao seu conteúdo durante o período de validade e não devem permitir a entrada de microorganismos. Não devem liberar qualquer substância acima dos limites especificados para a solução anticoagulante e/ou preservadora, sangue ou componentes, quer por interação química ou dissolução física.

NOTA - O processo de fabricação deve garantir um volume mínimo de ar dentro das bolsas, de modo a permitir a coleta e fracionamento do volume integral de sangue.

5 - REQUISITOS ESPECÍFICOS

5.1 - Dimensões.

Figura 1: Representação esquemática de bolsa plástica.

Nota: Apenas os valores dimensionados são obrigatórios.

Tabela 1 - Dimensões para bolsas plásticas, áreas para rótulo e capacidade nominal (Guia de Referência apenas)

Capacidade Nominal (mL)	Largura Interna (b1)	Altura Interna (h1)	Tamanho da área do rótulo	
	(mm)	(mm)	(mm)	
			(b2± 5) (h2± 5)	
100	75	120	60	85
250	120	130	90	85
400	120	170	100	100
500	120	185	100	100

5.1.1 - A bolsa plástica deve ser fornecida com uma pinça a ser usada no tubo de coleta, de modo a não permitir a passagem de ar e a contaminação do sangue durante a coleta. O tubo de coleta, com no mínimo 800 mm de comprimento, deve ter marcações idênticas com intervalos em torno de 75 mm entre si, ao longo do tubo, para serem usados como amostras-piloto para análise.

5.1.2 - No caso de bolsas plásticas de transferência, o comprimento do tubo de transferência deve ser de, no mínimo, 600 mm e deve conter marcações idênticas com intervalos em torno de 75 mm entre si, ao longo do tubo.

5.1.3 - As bolsas plásticas devem permitir coletar a quantidade de sangue e seus componentes estipulada pelo Ministério da Saúde, ou seja, um volume de sangue e correspondente volume de solução anticoagulante e/ou preservadora num total de 500 mL e também permitir sua adaptabilidade aos copos de centrífugas usuais e sua centrifugação, com volume nominal das bolsas satélites entre 300 e 500 mL.

5.2 - Tubos de coleta e de transferência

5.2.1 - As bolsas plásticas devem ser providas com um tubo de coleta ou um ou mais tubos de transferência para permitir a coleta e separação do sangue e seus componentes.

O tubo de transferência deve ser montado com um dispositivo que atue primeiro como um selo e depois, quando quebrado, permita livre fluxo dos componentes do sangue.

5.2.2 - Os tubos devem ser tais que possam ser selados hermeticamente e não colapsem em condições normais de uso.

5.2.3 - Em inspeção visual os tubos não devem apresentar cortes, bolhas, dobras ou outros defeitos.

5.2.4 - Não deve haver vazamento nas junções entre os tubos e o corpo da bolsa plástica quando realizado teste de resistência, conforme 6.1.2.

5.3 - Agulha para coleta.

5.3.1 - A agulha deve ser conectada ao tubo de coleta, coberta com a capa protetora. A capa protetora deve prevenir vazamentos da solução anticoagulante e/ou preservadora da bolsa plástica, durante a estocagem, para manter a esterilidade do sistema e ser facilmente removível. A capa protetora deve ser a prova de violação e fabricada de tal forma que seja impossível recolocá-la ou, qualquer tentativa de manipulação seja claramente observada.

5.3.2 - A agulha para coleta deve resistir, sem soltar-se do conjunto, quando ensaiada conforme 6.1.3.

5.3.3 - As agulhas devem atender às especificações da norma DIN 13097.

5.4 - Tubos de saída

5.4.1 - As bolsas plásticas devem possuir um ou mais tubos de saída para administração de sangue e seus componentes através de um equipo de transfusão. O(s) tubo(s) de saída deve(m) possuir uma membrana perfurável, não selável novamente, que permita a conexão do equipo de transfusão sem vazamento durante a administração ou condições de uso, incluindo esvaziamento sobre pressão. Para assegurar o intercambiamento, o tubo de saída deve possuir tamanho e forma que permitam a introdução de um equipo de transfusão, possuindo um dispositivo de perfuração e vedação, de acordo com a ISO 1135/4. Antes da perfuração da membrana pelo dispositivo de perfuração e vedação, o tubo de saída deve ficar firmemente ocluído pela mesma.

5.4.2 - Cada tubo de saída deve ser selado e montado com um laço hermético à prova de violação para manter a esterilidade interna.

5.4.3 - As bolsas plásticas devem ter meios de suspensão ou posicionamento que não interfiram no uso da bolsa durante coleta, armazenamento, processamento, transporte e administração, conforme 6.1.9.

5.5 - Amostras-Piloto

A bolsa plástica deve ser projetada de modo que amostras-piloto de identidade inconfundível possam ser coletadas para execução dos ensaios de laboratório, sem que o sistema fechado da bolsa seja violado.

5.6 - Embalagem primária

As bolsas plásticas devem ser acondicionadas em embalagem, de modo a atender os seguintes critérios:

5.6.1 - As bolsas plásticas não devem perder mais do que 2,5% (m/m) de água da solução anticoagulante e/ou preservadora, durante um ano de estocagem a 50% de umidade relativa, a $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ e pressão atmosférica.

5.6.2 - A vida útil da bolsa plástica deve ser estabelecida pelo fabricante com base no dado de estabilidade. Quando contém solução anticoagulante e/ou preservadora, a vida útil não deve exceder aquela em que a perda de água é igual a 5% (m/m).

5.6.3 - O interior da embalagem não deve interagir com o seu conteúdo e deve ser tratado para prevenir a formação e crescimento de bolor ou fungos. Em caso de utilização de fungicidas químicos deve-se comprovar que não há penetração prejudicial ou deterioração da bolsa plástica e seu conteúdo.

5.6.4 - A embalagem plástica deve ser selada de maneira tal que seja inviolável.

5.6.5 - A embalagem deve ser suficientemente forte para resistir a danos sob condições normais de manuseio e uso.

5.6.6 - As bolsas plásticas e seus componentes devem ser dispostos na embalagem de modo que os tubos de coleta, conexão e transferência não fiquem torcidos ou sofram deformações permanentes.

5.7 - Marcação e Rotulagem

Os rótulos devem estar em conformidade com a legislação vigente e atender aos seguintes requisitos:

5.7.1 - Rotulagem da bolsa plástica

O rótulo deve conter as seguintes informações:

- a) Composição da solução anticoagulante e/ou preservadora;
- b) natureza e volume em mL, ou massa em g, da solução anticoagulante e/ou preservadora e o volume em mL, ou massa em g, de sangue a ser coletado;
- c) a inscrição: "Não deve ser utilizada se houver sinal de deterioração e/ou diminuição do volume";
- d) a inscrição: "Artigo de uso único. Destruir após o uso";
- e) a inscrição: "Não perfure - produto estéril e apirogênico";
- f) nome e endereço do produtor e do importador e nome do técnico responsável, seu número de inscrição e sigla da autarquia profissional;
- g) número do lote;
- h) data de fabricação e validade em destaque;
- i) processo de esterilização;
- j) espaço reservado para registrar o grupo ABO e Rh, resultados dos testes de sorologia, número de referência apropriado das amostras-piloto e também um espaço para quaisquer outras exigências da regulamentação nacional.

5.7.2 - Rotulagem da Embalagem

Se o rótulo da bolsa plástica não for visível através da embalagem, esta deverá conter as seguintes informações:

- a) Nome e endereço do produtor e do importador e nome do técnico responsável, seu número de inscrição e sigla da autarquia profissional;
- b) declaração do conteúdo;
- c) data de fabricação e validade;
- d) número do lote;

5.7.3 - Outras impressões:

- a) Instruções para uso da bolsa plástica.
- b) Instruções para estocagem após a abertura da embalagem.

NOTA - Ficará a critério do produtor colocá-las no rótulo, na embalagem ou bula.

5.7.4 - Rotulagem do recipiente de embarque.

O rótulo deve conter as seguintes informações:

- a) Nome e endereço do produtor;
- b) declaração do conteúdo;
- c) instruções para estocagem;

5.7.5 - Rótulo da bolsa plástica

O rótulo deve ser tal que:

- a) Deixe uma parte da bolsa visível e livre de marcações para que o conteúdo possa ser inspecionado visualmente;
- b) a impressão se mantenha legível durante todo tempo de uso;
- c) permita anotações em tinta permanente, atóxica e a prova d' água;

- d) o adesivo, quando usado, não permita ou favoreça o crescimento de microorganismos e não tenha efeito de deterioração na bolsa plástica ou no seu conteúdo;
- e) qualquer tentativa de remoção do rótulo deve resultar na sua destruição;
- f) quando a bolsa for submetida ao ensaio descrito em 6.1.4, o rótulo não deve separar-se dela, nem ser removido e o conteúdo impresso no mesmo deve permanecer legível.

5.8 - Esvaziamento sob pressão

As bolsas plásticas devem esvaziar-se, sem vazamento, em 2 minutos quando ensaiadas conforme 6.1.1.

5.9 - Velocidade de coleta

As bolsas plásticas devem ser projetadas de tal modo que possam ser enchidas em menos de 8 minutos com o volume de sangue a ser coletado, quando ensaiadas conforme 6.1.5.

5.10 - Transparência

A opalescência da suspensão padrão deve ser percebida quando observada através da bolsa e comparada com outra similar cheia com água, quando ensaiada conforme 6.1.6.

5.11. - Permeabilidade ao vapor d'água

As bolsas plásticas contendo ou não solução anticoagulante e/ou preservadora, quando ensaiadas conforme 6.1.7, não devem apresentar perda de massa maior que 1%.

5.12 - Resistência a deformação e vazamento

As bolsas plásticas não devem sofrer deformação ou vazamento quando ensaiadas conforme 6.1.8.1 e 6.1.8.2.

5.13 - Estabilidade térmica

As bolsas plásticas devem atender aos requisitos de tração do tubo, alça de suspensão, resistência a deformação e vazamento, após submetidas às condições descritas em 6.1.10.

5.14 - Solução anticoagulante e/ou preservadora

5.14.1 - Volume do conteúdo

O volume não deve diferir daquele rotulado em mais que 10% quando ensaiado conforme 6.1.11.

5.14.2 - Absorvância

A absorvância da solução anticoagulante não deve ser maior que 0,5 quando realizado ensaio conforme 6.1.12.

Nota: Ensaio aplicável apenas às soluções glicose - citrato e glicose - citrato - fosfato.

5.14.3 - pH

Deve estar entre 5,0 e 6,0 quando realizado ensaio conforme 6.1.13

5.14.4 - Teor dos componentes

Os valores encontrados nos ensaios realizados nas amostras de soluções anticoagulante e/ou preservadoras, conforme 6.2.1 a 6.2.6, não devem diferir dos especificados na tabela abaixo:

A- Solução de Adenina, Glicose, Fosfato e Citrato (CPDA)

COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Fosfato diácido de sódio monoidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 2,11 e 2,33 g	6.2.1
Glicose monoidratada ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 30,30 e 33,50 g	6.2.2
Citrato de Sódio Diidratado ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	entre 24,98 e 27,61 g	6.2.3
Sódio	entre 6,21 e 6,86 g	6.2.4
Adenina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$)	entre 0,247 e 0,303g	6.2.5
Ácido cítrico anidro ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$)	entre 2,85 e 3,15 g	6.2.6

B- Solução de Glicose, Fosfato e Citrato (CPD)

COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Fosfato diácido de sódio monoidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 2,11 e 2,33 g	6.2.1
Glicose monoidratada ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 24,22 e 26,77 g	6.2.2
Citrato de Sódio Diidratado ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	entre 24,98 a 27,61g	6.2.3
Sódio	entre 6,21 a 6,86 g	6.2.4
Ácido cítrico anidro ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$)	entre 2,85 a 3,15 g	6.2.6

C- Solução de Glicose e Citrato (ACD)

Solução A

COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 23,28 a 25,73 g	6.2.2
Citrato de Sódio Diidratado ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	entre 20,59 a 22,75 g	6.2.3

Ácido Cítrico Anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	entre 6,93 a 7,66 g	6.2.6
Solução B		
COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 13,96 a 15,44 g	6.2.2
Citrato de Sódio Diidratado (C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ .H ₂ O)	entre 12,37 a 13,67 g	6.2.3
Ácido Cítrico Anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	entre 4,18 a 4,62 g	6.2.6
D- Solução CPD/ SAG-Manitol - Solução 1		
SAG-Manitol 1		
COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 8,55 e 9,45g	6.2.2
Manitol (C ₆ H ₁₃ O ₆)	entre 4,99 e 5,51g	6.2.2
Adenina (C ₅ H ₅ N ₅)	entre 0,161 e 0,177 g	6.2.5
Cloreto de Sódio (NaCl)	entre 8,33 e 9,20 g	6.2.4 (Dosar sódio)
e expressar o resultado como NaCl)		
E - Solução CPD/ Sag-manitol - Solução 2		
SAG-Manitol 2		
COMPONENTE	TEOR (g/1000 mL de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 20,90 e 23,10g	6.2.2
Manitol (C ₆ H ₁₃ O ₆)	entre 7,12 e 7,87g	6.2.2
Adenina (C ₅ H ₅ N ₅)	entre 0,256 e 0,283 g	6.2.5
Cloreto de Sódio (NaCl)	entre 8,55 e 9,45 g	6.2.4 (Dosar sódio)
e expressar o resultado como NaCl)		
5.14.5- Extrato		

Os limites constantes da tabela abaixo não devem ser excedidos quando da realização de ensaios conforme Farmacopéia Brasileira.

CARACTERÍSTICAS	LIMITES	ENSAIO
Matéria Oxidável	≤ 2,00 mL de (1/2 Na ₂ S ₂ O ₃) = 0,01 mol/L	6.2.7
Amônia (NH ₃)	≤ 2,0 mg/L	6.2.8
ions cloreto	≤ 4 mg/L	6.2.9
Acidez ou alcalinidade	≤ 0,4 mL de NaOH = 0,01 mol/L de Hcl = 0,01 mol/L	6.2.10
Resíduo por evaporação	≤ 3,0 mg/100 mL	6.2.11
Absorção Ultravioleta (UV)	entre 230 e 250 nm ≤ 0,3 entre 251 e 360 nm ≤ 0,1	6.2.12
Di (2-etil-hexil) ftalato extraível	≤ 10 mg/100 mL	6.2.13

5.14.6- 5 - Hidroximetilfurfural - Quando ensaiadas conforme 6.21.4, as soluções devem obedecer aos limites da tabela abaixo:

SOLUÇÃO	TEOR GLICOSE	LIMITE
GC (ACD)		
SOL A	23,28 A 25,73	≤ 5 ppm
SOL B	13,96 A 15,44	≤ 3 ppm
CPD	24,22 A 26,77	≤ 5 ppm

5.14.7- Biológicos

5.14.7.1- Citotoxicidade "in vitro". O material ensaiado não deve apresentar um índice de resposta (IR) maior que o controle, quando ensaiado conforme 6.3.1.

5.14.7.2- Toxicidade Sistêmica Aguda

Os animais tratados conforme 6.3.2 não devem apresentar sinais de toxicidade ou morte.

5.14.7.3- Esterilidade

As bolsas plásticas não devem apresentar crescimento microbiano quando ensaiadas conforme 6.3.3.

5.14.7.4 - Apirogenicidade / ausência de endotoxinas.

As bolsas plásticas devem ser apirogênicas / isentas de endotoxinas quando testadas conforme um dos métodos descritos em 6.3.4.

5.14.7.5- Hemólise

As bolsas plásticas quando ensaiadas conforme 6.3.5 não devem apresentar hemólise, determinada pela absorção do branco maior que 0,01.

6.0 Ensaio

6.1 Ensaio Físicos

6.1.1- Esvaziamento sob pressão

A bolsa plástica quando cheia com um volume de água à temperatura de $(23 \pm 2)^\circ \text{C}$ igual a sua capacidade nominal e conectada a um equipo de transfusão conforme especificação ISO-1135-4, através de um tubo de saída (ver 5.4), deve esvaziar-se, sem vazamento, dentro de 2 minutos quando gradualmente comprimida entre duas superfícies planas (pratos) sob uma pressão interna de 40 kPa acima da pressão atmosférica.

6.1.2- Tração nos tubos

Realizar teste conforme Farmacopéia Brasileira.

6.1.3- Fixação da agulha

Aplicar e manter uma força de tração de 20 N ao longo do eixo longitudinal durante 15 segundos.

6.1.4 - Permanência do Rótulo

As bolsas plásticas, cheias com água até sua capacidade nominal e seladas, devem ser armazenadas por 5 dias a uma temperatura de $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$. Esse período inicial deve ser seguido de um período de 24 horas a uma temperatura máxima de -40°C e então 24 h a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$. As bolsas plásticas rotuladas e/ou com identificação impressa devem ser submersas em um reservatório de água mantido a uma temperatura de $(20 \pm 1)^\circ \text{C}$ por 24 h.

6.1.5- Velocidade de coleta

Conectar o recipiente, por meio de tubo previamente munido de agulha de punção, a um reservatório contendo solução de mesma viscosidade que o sangue, tal como solução de sacarose a 33,5% p/V a 37°C , mantendo diferença de 9,3 kPa entre pressão atmosférica e pressão interna, com a base do recipiente e a parte superior da bolsa plástica no mesmo nível.

6.1.6- Transparência

Encher as bolsas plásticas com um volume de suspensão opalescente padrão (preparada conforme instruções abaixo) igual a sua capacidade nominal, diluída para uma absorvância entre 0,37 e 0,43 em 640 nm numa célula de 1 cm.

6.1.6.1 - Preparo da suspensão opalescente padrão:

A - Reagentes

1 - Solução de sulfato de hidrazina

Dissolver 1,0 g de sulfato de hidrazina em água destilada e diluir para 100 mL. Deixar em repouso por 4 a 6 horas.

2 - Solução de hexametilenotetramina

Dissolver 2,5 g de hexametilenotetramina em 25 mL de água destilada em um frasco de 100 mL com tampa.

3 - Suspensão opalescente primária

Adicionar à solução de hexametilenotetramina 25 mL da solução de sulfato de hidrazina. Misturar e deixar em repouso por 24 horas.

Esta suspensão é estável por 2 meses, quando estocada em recipiente de vidro, isento de defeitos na superfície. A suspensão não deve aderir ao vidro e deve ser bem misturada antes do uso.

4 - Suspensão opalescente padrão

Diluir 15 mL da suspensão opalescente primária para 1000 mL com água destilada.

Esta suspensão deve ser recentemente preparada e pode ser estocada por, no máximo, 24 horas.

6.1.7- Permeabilidade ao vapor d'água

Introduzir na bolsa, contendo solução anticoagulante e/ou preservadora ou não, um volume de solução 0,9% (m/v) de cloreto de sódio até completar seu volume nominal. Fechar a bolsa, pesar e manter a mesma a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$ em uma atmosfera com umidade relativa de $(50 \pm 5)\%$ por 21 dias.

Pesar novamente.

6.1.8 - Resistência a deformação e vazamento

6.1.8.1 - Encher o recipiente com água a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$, acidificada por adição de 1 mL de ácido clorídrico diluído SR até seu volume nominal. Envolver a bolsa plástica em papel absorvente impregnado de azul de bromofenol diluído 1:5 SI, ou de outro indicador apropriado, e seco. Centrifugar a 5000 rpm por 10 minutos a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$. Não deve ocorrer qualquer vazamento sobre o papel indicador, e nem qualquer deformação permanente.

7 - Encher o recipiente com água a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$, acidificada por adição de 1 mL de ácido clorídrico diluído SR até seu volume nominal. Centrifugar a 5000 rpm por 30 minutos a $(5 \pm 1)^\circ \text{C}$, seguindo-se 30 minutos a 37°C . Não deve ocorrer qualquer vazamento, quando comprimida gradualmente entre duas superfícies planas (pratos) revestidas com papel indicador, a uma pressão equivalente a 100 kPa acima da pressão atmosférica alcançada em 1 minuto e mantida por 10 minutos à temperatura de $(23 \pm 2)^\circ \text{C}$.

6.1.9- Alça de Suspensão

Os meios de suspensão ou posicionamento devem ser capazes de suportar, sem se romper, uma força de 20 N aplicada ao longo do eixo longitudinal dos tubos de saída, durante 60 minutos, a uma temperatura de $(23 \pm 2)^\circ \text{C}$.

Nota: Este teste será realizado apenas após a realização do teste de estabilidade térmica.

6.1.10- Estabilidade Térmica

Colocar a bolsa plástica em uma câmara com temperatura inicial de 20 a 23°C . Esfriar rapidamente a uma temperatura de -80°C , mantendo esta temperatura por 24 h. Elevar a temperatura a 50°C , mantendo-se assim por 12 h. Deixar esfriar à temperatura ambiente. A bolsa deve satisfazer os ensaios de resistência a deformação e vazamento, tração dos tubos, permeabilidade ao vapor d'água, esvaziamento sob pressão e alça de suspensão.

6.1.11- Volume do conteúdo

Esvaziar completamente bolsas e tubos, recolhendo a solução anticoagulante numa proveta.

6.1.12- Absorvância

Medir a absorvância da solução anticoagulante no intervalo entre 250 e 350 nm, utilizando como líquido de compensação uma solução anticoagulante de composição idêntica que não tenha estado em contato com o material plástico, autoclavada em frasco de vidro boro-silicato sob as mesmas condições utilizadas no processo de esterilização das bolsas plásticas. A absorvância máxima a 280 nm não deve ser superior a 0,5.

6.1.13- pH

Proceder o ensaio conforme Farmacopéia Brasileira.

6.2 Ensaios Químicos e Físicoquímicos:

6.2.1- Fosfato diácido de sódio

Seguir metodologia constante na USP.

6.2.2- Glicose, frutose e manitol:

6.2.2.1- Cromatografia:

6.2.2.1.1. - Aparelhagem e material:

a - Cromatógrafo líquido

b - Coluna para carboidratos com resina de troca catiônica na forma Ca (300x6,5)mm.

c - Forno para coluna

d - Detetor de índice de refração

e - Balança analítica

f - Vidraria de laboratório

6.2.2.1.2- Condições de análise:

a - Fase móvel: água deionizada e degaseificada

b - Fluxo: 0,5mL/min.

c - Temperatura do forno: $(80 - 90)^\circ \text{C}$

d - Tempo de retenção:

Glicose: 10,2 min.

Frutose: 12,0 min.

Manitol: 13,9 min.

6.2.2.1.3 - Ensaio:

Pipetar 3 alíquotas de 5,0mL da solução anticoagulante e/ou preservadora e diluir para 50,0mL com água deionizada, em balão volumétrico.

Injetar alíquotas de 20,0 µ L em duplicata e medir as áreas dos picos correspondentes a glicose, frutose e manitol.

6.2.2.1.4- Preparo das curvas de calibração:

Pesar alíquotas de glicose USP, frutose USP e manitol USP (secos a 80° C, à vácuo, por 3 horas) e dissolver com água deionizada, em balão volumétrico, para obter soluções com as seguintes concentrações, conforme a amostra a ser analisada:

AMOSTRA	Glicose (mg/mL)	Monoidratada
Solução Anticoagulante CPDA	2,71	
	3,03	
	3,35	
Solução Anticoagulante CPD	2,16	
	2,42	
	2,68	
Solução Anticoagulante CD	2,09	1,26
	2,33	1,40
	2,57	1,54
Solução Preservadora Sag-manitol	0,75	1,87
	0,85	2,09
	0,95	2,31

Injetar alíquotas de 20,0 µ L em duplicata e medir as áreas correspondentes a glicose, frutose e manitol.

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução contra as concentrações das mesmas em mg/mL de glicose monoidratada, frutose monoidratada e manitol anidro

6.2.2.1.5- Resultados:

Calcular o conteúdo de glicose monoidratada, frutose monoidratada e manitol anidro em g/L de solução anticoagulante e/ou preservadora usando a seguinte expressão:

$$A = 10.C$$

Onde: C - concentração em mg/mL de glicose monoidratada, frutose monoidratada ou manitol anidro, determinada na curva de calibração.

6.2.2.2 - Gravimetria (somente para glicose)

Seguir metodologia constante da USP.

Nota 1: Os teores de glicose + frutose serão genericamente expressos como glicose monoidratada ou anidra.

Nota 2: A Cromatografia Líquida será o método de escolha em caso de divergência de resultados na análise de glicose

6.2.3- Citrato de Sódio:

6.2.3.1 - Método A (espectrofotometria):

Seguir metodologia constante na USP.

6.2.3.2 - Método B (cromatografia líquida):

6.2.3.2.1 - Aparelhagem e material:

- Cromatógrafo líquido
- Coluna C-18 (250x4)mm 5 µ m
- Detetor de ultravioleta
- Balança analítica
- Vidraria de laboratório

6.2.3.2.2 - Condições de análise:

a) Fase móvel: DDSS 100mg, H₃PO₄ 1mL, H₂O qsp 1.000mL / MeOH (2:3)

b) Solvente: H₃PO₄ 1mL, H₂O qsp 1.000mL / MeOH (2:3)

c) Fluxo: 0,8mL/min

d) $\lambda = 235\text{nm}$

e) Tempo de retenção:

Citrato: 3,6 min.

Adenina: 4,8 min.

6.2.3.2.3 - Ensaio:

Pipetar 3 alíquotas de 5,0mL da solução anticoagulante e /ou preservadora, adicionar 4,0mL de HCl 0,1 N e diluir para 50,0mL em balão volumétrico, com o solvente.

Injetar em cromatógrafo alíquotas de 20,0 μL em duplicata e medir as áreas dos picos correspondentes ao citrato e a adenina.

6.2.3.2.4 - Preparo das curvas de calibração:

Pesar com precisão alíquotas de 21,25 (sag-manitol - 1) ou 33, 75 (sag manitol - 2 e CPDA) mg de adenina USP, conforme a amostra a ser analisada, dissolver e diluir para 100,0 mL com HCl 0,1 N, em balão volumétrico, para obter solução estoque com concentrações de 0,2125 ou 0,3375 mg/mL, respectivamente.

Pesar com precisão alíquotas de citrato de sódio. 2H₂O USP, adicionar alíquotas de 3,0, 4,0 e 5,0mL da solução estoque de adenina em balão volumétrico de 50mL, para obter soluções com as seguintes concentrações, conforme a amostra a ser analisada.

AMOSTRA	Citrato de Sódio Diidratado (mg/mL)	
Solução Anticoagulante CPDA	2,78	
	3,09	
	3,40	
Solução Anticoagulante CPD	2,78	
	3,09	
	3,40	
Solução Anticoagulante ACD	2,99	1,79
	3,32	1,99
	3,65	2,19
Solução Preservadora Sag-manitol	-----	0,013
	-----	0,017
	-----	0,021

Injetar alíquotas de 20,0 μL em duplicata e medir as áreas correspondentes ao citrato de sódio total e a adenina.

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em mg/mL de citrato total expresso em citrato de sódio diidratado e adenina.

6.2.3.2.5 - Resultados:

a) Calcular o conteúdo de citrato expresso em citrato de sódio diidratado total ou adenina em g/L de solução anticoagulante e/ou preservadora usando a seguinte expressão:

$$A = 10 \times C$$

Onde: C = concentração em mg/mL de citrato total ou adenina determinada na curva de calibração.

b) Calcular a quantidade de citrato de sódio diidratado em g/L de solução anticoagulante e/ou preservadora usando a expressão:

$$D = A - (B \times 294,10)$$

(92,12)

Onde: A = Concentração total de citrato em g/L (conforme 6.2.3.2.5.a)

B = Concentração, em g/L de ácido cítrico anidro livre na solução (conforme 6.2.6).

6.2.4 - Sódio:

Seguir metodologia constante da USP.

6.2.5 - Adenina:

6.2.5.1 - Método A:

Seguir metodologia constante da USP

6.2.5.2 - Método B (cromatografia líquida):

Seguir procedimento 6.2.3.2

6.2.6 - Ácido Cítrico:

Seguir metodologia constante da USP.

6.2.7 - Matéria oxidável

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.8 - Amônia

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.9 - Cloreto

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.10 - Acidez/alcalinidade

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.11 - Resíduo por evaporação

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.12 - Absorção do extrato (UV)

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.13 - Di (2-etil-hexil) ftalato extraível

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.2.14 - 5 - HMF (5 - Hidroximetilfurfural)

6.2.14.1 - Método A - Espectrofotometria

Metodologia descrita na Farmacopéia Européia

6.2.14.2 - Método B - Cromatografia líquida

6.2.14.2.1 - Aparelhagem e material:

a) cromatógrafo líquido

b) coluna C-18 (150 x 4) mm 5 μ m

c) detector de ultravioleta

d) balança analítica

e) vidraria de laboratório

6.2.14.2.2 - Condições de análise:

a) fase móvel H₂O / MeOH (95:5)

b) fluxo: 0,8mL/min.

c) λ = 280 nm

d) tempo de retenção: 9,6 min.

6.2.14.2.3 - Ensaio:

Injetar em cromatógrafo alíquotas de 500,0 μ L da solução anticoagulante e/ou preservadora, em duplicata, e medir as áreas do pico correspondente ao 5 - hidroximetilfurfural.

6.2.14.2.4 - Preparo das curvas de calibração:

Pesar com precisão alíquotas de 5 - hidroximetilfurfural. Dissolver e diluir com água destilada, em balão volumétrico, para obter soluções com concentrações conhecidas de 2,0, 4,0, 5,0 e 6,0 mg/L.

Injetar alíquotas de 500,0 μ L de cada solução padrão, em duplicata, e medir as áreas correspondentes ao 5 - hidroximetilfurfural.

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em mg/L de 5 - hidroximetilfurfural.

6.2.14.2.5 - Resultado:

Determinar o conteúdo de 5 - hidroximetilfurfural em mg/L da solução anticoagulante e/ou preservadora a partir da curva de calibração.

6.3 Ensaio Biológicos

6.3.1- Citotoxicidade

Seguir metodologia constante da USP.

6.3.2- Toxicidade Sistêmica Aguda

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.3.3 - Esterilidade

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

6.3.4 - Pirogênio/Endotoxinas bacterianas

Seguir metodologia constante na Farmacopéia Brasileira para o teste de pirogênio e metodologia da USP para endotoxinas bacterianas.

Nota: O pirogênio "in vivo" será o método de escolha em caso de divergência de resultados.

6.3.5- Hemólise

Seguir metodologia constante da Farmacopéia Brasileira.

7.0 - APLICAÇÃO DOS ENSAIOS

Ensaio de tipo e lote são listados em 7.1 e 7.2.

7.1 - Ensaio de tipo

Todos os ensaios previstos neste Regulamento devem ser realizados para fins de Registro junto ao Ministério da Saúde e ser repetidos sempre que houver uma mudança significativa de processo, formulação de plástico ou solução anticoagulante ou preservadora.

7.2 - Ensaio de lote

Realizar a cada lote de fabricação os seguintes ensaios, no produto final:

7.2.1 - Volume do conteúdo (6.1.11)

7.2.2 - pH (6.1.13)

7.2.3 - 5 - HMF, quando aplicável (6.2.14)

7.2.4 - Teor dos componentes da solução anticoagulante e/ou preservadora (6.2.1 a 6.2.7)

7.2.5 - Esterilidade (6.3.3)

7.2.6 - Pirogênio/Endotoxinas bacterianas (6.3.4)